

Agnieszka Olszanecka¹, Marek Klocek¹, Tomasz Milewicz²,
Józef Krzysiek², Kalina Kawecka-Jaszcz¹

PRACA KAUISTYCZNA

¹*I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*²*Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*

Zaostrzenie nadciśnienia tętniczego podczas przygotowania do zapłodnienia pozaustrojowego — opis przypadku

Exacerbation of hypertension during preparation for in-vitro fertilization — a case study

Summary

The paper presents the case of 40-year old female with essential arterial hypertension diagnosed at the age of 17, in whom after the long time of blood pressure control, during the ovarian hyperstimulation before *in vitro* fertilization severe elevation of blood pressure occurred. Potential mechanism of blood pressure rise related to the treatment with gonadolibertine analogues and gonadotropins were discussed, as well as other factors influencing blood pressure control and treatment in women in childbearing potential age.

key words: drug induced arterial hypertension, *in vitro* fertilization, ovarian hyperstimulation

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 5, pages 312–316.

Opis przypadku

Aktywna zawodowo 40-letnia pacjentka została przyjęta na Oddział I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z powodu wysokich wartości ciśnienia tętniczego stwierdzonych podczas kontroli w poradni nadciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznano w 17. roku życia (obciążenie rodzinne nadciśnieniem), pacjent-

ka była leczona nieregularnie do 27. roku życia, kiedy została skierowana do poradni nadciśnienia tętniczego w celu poszerzenia diagnostyki. Na podstawie badania przedmiotowego (układ krążenia wyrównany, bez szmerów naczyniowych, tętno symetryczne, prawidłowe, wskaźnik masy ciała 19,8 kg/m²) oraz przeprowadzonych badań dodatkowych (prawidłowy obraz narządów jamy brzusznej w badaniu ultrasonograficznym, prawidłowe wydalenie dobowe metoksykatecholemin w moczu, prawidłowe stężenie aldosteronu i aktywność reninowa osocza w surowicy krwi, prawidłowe przepływy w tętnicach nerkowych w badaniu ultrasonograficznym tętnic nerkowych, stężenie TSH [*thyroid stimulating hormone*] w normie) rozpoznano pierwotne nadciśnienie tętnicze. Spośród subklinicznych zmian narządowych stwierdzono jedynie angiopatię nadciśnieniową II stopnia według klasyfikacji Keitha-Wegenera. Zmodyfikowano leczenie przeciwnadciśnieniowe, wprowadzając skojarzenie: β -adrenolityk z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną (acebutolol 200 mg/d.), antagonistą wapnia (isradipina 2,5 mg/d.) i diuretyk (amilorid z hydrochlorotiazidem 2,5/25 mg), uzyskując kontrolę ciśnienia, potwierdzoną w 24-godzinnej nieinwazyjnej rejestracji ciśnienia (średnia wartość dobową 124/81 mm Hg, profil dobowy typu *dipper*).

Pacjentka po roku zaprzestała leczenia i przez następne 8 lat nie zgłaszała się na wizyty. W 35. roku życia została ponownie skierowana do poradni nadciśnienia tętniczego po badaniach okresowych w pracy. Pomiarzy gabinetowe ciśnienia wynosiły 152/96–160/102 mm Hg.

Adres do korespondencji: dr n. med. Agnieszka Olszanecka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (12) 424 73 00, faks: (12) 424 73 20
e-mail: olszanec@su.krakow.pl



Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Pacjentka od 30. roku życia stosowała trójfazową doustną antykoncepcję: Triquilar (0,04 mg etynyloestradiol/0,075 mg lewonorgestrel, 0,03 etynyloestradiol/0,125 mg lewonorgestrel, 0,03 etynyloestradiol/0,05 mg lewonorgestrel). Po przeprowadzeniu rozmowy z pacjentką dotyczącej potencjalnego wpływu leków antykoncepcyjnych na ciśnienie tętnicze, uwzględniając preferencje chorej, zdecydowano o kontynuowaniu doustnej antykoncepcji i włączeniu leczenia przeciwnadciśnieniowego (walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160/25 mg/d., amlodipina 5 mg/d.), uzyskując kontrolę ciśnienia (w pomiarach domowych 110–135/75–90 mm Hg). Po około roku pacjentka zaprzestała stosowania doustnej antykoncepcji, planując ciążę. Wobec tego zmodyfikowano leczenie przeciwnadciśnieniowe: odstawiono sartan, utrzymano amlodipinę i włączono kardioselektywny β -adrenolityk (bisoprolol 5 mg/d.) w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem (25 mg/d.). Taka terapia utrzymała kontrolę ciśnienia (pomiarów gabinetowych 120–128/72–88 mm Hg). Równolegle pacjentka była leczona ginekologicznie z powodu trudności związanych z zejściem w ciążę. Rozpoznano hiperprolaktynemię czynnościową i wprowadzono terapię bromokryptyną oraz stwierdzono zespół policystycznych jajników, stosując kryteria rotterdamkie [1]. W badaniach biochemicznych stwierdzono hiperandrogenię oraz prawidłowe wartości wrażliwości receptora insulinowego (LH [*luteinizing hormone*]: 11,9 mJm./ml; FSH [*follicle stimulating hormone*]: 7,94 mJm./ml, estradiol: 224 pg/ml, testosteron: 2,52 nmol/l; TSH: 1,29 uJm./ml, DHEAS [*dehydroepiandrosterone sulfate*]: 6,79 μ m./ml, Ca-125: 15,1 j./l; test doustnego obciążenia 75 g glukozy: 0 min — 5,3 mmol/l, 120 min — 5,4 mmol/l, krzywa insulinowa odpowiednio: 3,6 μ m./ml i 8,7 μ m./ml). Monitorowanie cykli miesięczkowych nie potwierdziło jednak owulacji, pomimo stosowania narastających od 1 do 3 tabl./dobę i wydłużanych od 5–9 do 2–9 dnia cyklu dawek kłomifenu (Clostilbegyt). W badaniu histerosalpingograficznym rozpoznano niedrożność jajowodów potwierdzoną laparoskopowo. Natomiast wyniki badań hormonalnych świadczyły pośrednio o prawidłowej rezerwie jajnikowej. Ze względu na mechaniczną przyczynę niepłodności — pochodzenia jajowodowego — zdecydowano o leczeniu metodami zapłodnienia pozaustrojowego.

Ponownie zmodyfikowano leczenie przeciwnadciśnieniowe, zastępując poprzednie leki metyldopą w dawce 500 mg/dobę (Dopegyt 2 \times 1 tabl.) i zalecono domowe pomiary ciśnienia. Po kilku tygodniach, podczas których wartości ciśnienia nie przekraczały 135/90 mm Hg, rozpoczęto przygotowanie do zapłodnienia *in vitro* z zastosowaniem stymulacji

jajczkowania protokołem krótkim (agonista GnRH [*gonadotrophin-releasing hormone*] — Gonapeptyl 0,1; gonadotropiny: Gonal F 75 2 amp. [150 j. FSH]; Metrodin 75 2 amp. na dobę [150 j. FSH z 150 j. LH]). W pierwszym dniu cyklu przeprowadzono badania hormonalne: FSH: 4,53 mJm./ml, estradiol: 55,0 pg/ml, progesteron: 0,8 ng/ml.

W 8. dobie wspomnianej terapii pacjentka zgłosiła się na planową wizytę w poradni nadciśnienia tętniczego, podczas której stwierdzono wartości ciśnienia do 212/140 mm Hg (w badaniu dna oka angiopatia nadciśnieniowa I/II stopnia, bez cech nadciśnienia złośliwego). Pacjentkę hospitalizowano i zintensyfikowano leczenie nadciśnienia tętniczego: zwiększono dawkę stosowanej metyldopy do 750 mg/dobę i powrócono do stosowanego wcześniej leczenia β -adrenolitykiem (bisoprolol 5 mg/d.) oraz diuretykiem (hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d.). W ciągu dwóch dni nastąpiła normalizacja ciśnienia (115–134/80–90 mm Hg). W wykonanym po 10 dniach, w trybie ambulatoryjnym, badaniu 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego potwierdzono kontrolę ciśnienia i jego prawidłowy profil dobowy (śr. dobowy 122/78 mm Hg).

Pacjentka kontynuowała przygotowanie hormonalne do zapłodnienia pozaustrojowego. W jego wyniku uzyskano 22 komórki jajowe oraz 15 zarodków, które obumarły w 5. dniu hodowli. Na żądanie pacjentki, po 4 miesiącach przeprowadzono ponowną stymulację, według tego samego schematu, również z negatywnym skutkiem. Badania kariotypu obojga partnerów nie wykazywały nieprawidłowości. W czasie drugiej indukcji owulacji nie obserwowano istotnych wahań ciśnienia tętniczego. W badaniach biochemicznych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych ANA I i II, przy braku dodatnich mian przeciwciał antykardiolipinowych, przeciw protrombinie oraz przeciw β 2-glikoproteinie. Wykazano natomiast mutację genu *MTHFR* 677 C \rightarrow T (genetyczny czynnik ryzyka rozwoju wad płodu i wczesnych poronień) [2], przy braku mutacji genów *MTHFR* 1298 A \rightarrow C, PT 20210 (gen protrombiny mutacja C \rightarrow A) i genu czynnika V (mutacja Leiden), świadczących o trombofilii. Ostatnio pacjentka przeszła trzecią próbę zapłodnienia pozaustrojowego z zastosowaniem protokołu długiego stymulacji jajczkowania, z użyciem podobnych jak poprzednio leków (z wyłączeniem leku Gonal F). Uzyskano 13 komórek jajowych, z których powstało 7 zarodków. W 5. dobie hodowli podano 2 zarodki do jamy macicy. Pozostałe 5 zarodków planowano zamrozić, ale doszło do ich obumarcia w hodowli. W trakcie tej stymulacji w pomiarach gabinetowych i domowych ciśnienie tętnicze nie przekraczało 140/100 mm Hg. Po 10 dniach od transferu zarodków

stwierdzono dodatni wyniki testu hCG w surowicy krwi (30 mjm./ml, a w 12. dobie 35 mjm./ml). W 14. dobie doszło jednak do spadku stężenia hCG w surowicy do 10 mjm./ml.

Omówienie

Rzeczpospolite nadciśnienie tętnicze i nasilające się zjawisko przesuwania decyzji o macierzyństwie na późniejszy okres życia (pierwsza ciąża często w czwartej dekadzie życia) sprawiają, że problemy opisane w prezentowanym przypadku stają się coraz częstsze w praktyce lekarza hipertensjologa.

Należy u omawianej chorej zwrócić uwagę na kilka zagadnień; pierwszym jest stosowanie doustnej antykoncepcji przez kobiety zagrożone rozwojem lub już leczone z powodu nadciśnienia tętniczego. Zazwyczaj wzrost ciśnienia tętniczego podczas stosowania doustnej antykoncepcji jest niewielki, ale u około 5% kobiet rozwija się nadciśnienie tętnicze [3, 4]. Stąd ważna jest systematyczna kontrola ciśnienia u wszystkich kobiet stosujących antykoncepcję. Młodym kobietom z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, które zostało rozpoznane w trakcie stosowania leków antykoncepcyjnych można zaproponować albo odstawienie terapii i zamianę na inne metody antykoncepcji, a po kilku miesiącach pomiarów ciśnienia należy ponownie ocenić etiologię nadciśnienia tętniczego (pierwotne czy polekowe), albo (zwłaszcza, jeśli takie są preferencje pacjentek) wprowadzić terapię przeciwnadciśnieniową (w pierwszej kolejności diuretyk) i kontynuować doustną antykoncepcję pod warunkiem uzyskania kontroli ciśnienia. U kobiet z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i złą kontrolą ciśnienia konieczne jest leczenie przeciwnadciśnieniowe i odstawienie antykoncepcji hormonalnej.

W prezentowanym przypadku, zgodnie z preferencjami pacjentki, cechującej się niskim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie odradzano stosowania Triquilaru, a okresowe pogorszenie kontroli ciśnienia opanowano, stosując skojarzenie walsartanu i hydrochlorotiazyny. Wybór takiego leczenia był uzasadniony podstawowym patomechanizmem wzrostu ciśnienia pod wpływem leków antykoncepcyjnych, jakim jest zwiększona wątrobowa synteza angiotensynogenu. Antykoncepcję hormonalną odstawiono jednak, gdy pomimo prowadzonego leczenia nie uzyskano kontroli ciśnienia. Aktualne wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym, za alternatywę dla leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron uznają preparaty zawierające jedynie progesteron [5].

Kolejnym ważnym problemem w omawianym przypadku było zaostrenie nadciśnienia tętniczego w okresie przygotowania do zapłodnienia pozaustrojowego. Pacjentka stosowała w tym czasie systematycznie metyldopę w małej dawce (500 mg/d.). Ustalono, że pacjentka przeżywała podwyższony poziom stresu związany z obawami dotyczącymi wyniku rozpoczętej procedury *in vitro*. Protokoły przygotowujące do zapłodnienia pozaustrojowego mają na celu uzyskanie jak największej liczby komórek jajowych (hormonalna hiperstymulacja jajników). Stosowane schematy stymulacji wykorzystują działanie analogów gonadoliberyny (aGnRH) w połączeniu z podażą gonadotropin. Zastosowanie aGnRH ma na celu zablokowanie przysadkowych receptorów dla gonadoliberyny, co zapobiega przedwczesnej owulacji spowodowanej wyrzutem LH wynikającym ze wzrostu stężenia estradiolu [6]. Analogi GnRH mogą w zależności od sekwencji aminokwasowej wykazywać działanie agonistyczno-antagonistyczne lub wyłącznie antagonistyczne. To pierwsze działanie powoduje w czasie 2–3 dni od podania gwałtowny wyrzut nagromadzonych w przysadce gonadotropin (efekt *flare-up*) i następową blokadę receptorów dla GnRH. W przypadku analogów o wyłącznym działaniu antagonistycznym dochodzi do selektywnej blokady receptorów bez efektu wyrzutu gonadotropin. Obecnie uważa się, że większa liczba ciąż jest osiągana przy użyciu agonistów niż antagonistów GnRH [6].

Zastosowanie tych protokołów jest często poprzedzane podażą w poprzedzającym cyklu dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej w celu supresji naturalnych gonadotropin już w poprzedzającym cyklu. Rzadko już stosuje się połączenie leku o działaniu antyestrogennym z gonadotropinami [6]. Różnicę pomiędzy protokołami stosującymi aGnRH i gonadotropiny polegają na punkcie czasowym rozpoczęcia podażi gonadotropin i rodzaju użytego aGnRH. W protokołach długich podaż aGnRH rozpoczyna się w połowie fazy lutealnej poprzedzającego cyklu, a gonadotropiny dodawane są na początku fazy lutealnej cyklu, w którym ma dojść do pobrania komórek jajowych. W przypadku stosowania protokołów krótkich lub ultrakrótkich podaż obu rodzajów leków jest rozpoczynana jednocześnie na początku fazy folikularnej cyklu, w którym ma dojść do pobrania komórek jajowych [6].

Działanie tych rodzajów terapii na wartości ciśnienia tętniczego są indywidualnie zmienne. Dotychczas w literaturze opisano jeden przypadek pacjentki z kryzą nadciśnieniową podczas leczenia aGnRH — triptoreliną [7]. U chorej tej (47-letniej), wcześniej nieleczzonej przeciwnadciśnieniowo, zasto-

sowano leczenie aGnRH w celu supresji funkcji jajników ze względu na bardzo obfite miesiączki z wtórną anemizacją, w przebiegu mięśniakowatości macicy przed planowaną histerektomią. Pacjentka zgłosiła się na oddział ratunkowy z powodu bólu głowy, ze wzrostem ciśnienia do wartości 240/120 mm Hg. Autorzy omawianej publikacji za przyczynę nagłego wzrostu ciśnienia uznali terapię triptoreliną. Po włączeniu leczenia przeciwnadciśnieniowego (bisoprolol i hydrochlorotiazyd) i stabilizacji wartości ciśnienia tętniczego, przeprowadzono diagnostykę wtórnych postaci nadciśnienia oraz subklinicznych zmian narządowych w jego przebiegu, spośród których stwierdzono jedynie albuminurię. Odstawiono triptorelinę i po 2 miesiącach wykonano zabieg usunięcia macicy. W okresie 9-miesięcznej obserwacji nastąpiła pełna normalizacja wartości ciśnienia tętniczego, jak również normalizacja wydalania albumin z moczem. Mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego pod wpływem analogów GnRH nie jest jednoznaczny, ale przyjmuje się że zasadniczą rolę może grywać wzrost oporu naczyniowego na skutek wyindukowanej lekiem hipostrogenemii, przy zniesieniu pośredniego i bezpośredniego efektu wazodylatacyjnego estrogenów [8, 9].

Biorąc pod uwagę wielokierunkowe zmiany zachodzące w układzie krążenia oraz mechanizmach regulujących ciśnienie tętnicze pod wpływem zarówno hormonów płciowych, jak i hormonów przysadki i podwzgórza, nie można wykluczyć wpływu leczenia hormonalnego stosowanego w indukcji zapłodnienia pozaustrojowego na istotny wzrost ciśnienia tętniczego u opisaney pacjentki. Współistnienie rozpoznanego już wcześniej nadciśnienia tętniczego pierwotnego zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zmian hemodynamicznych pod wpływem leczenia hormonalnego. Z drugiej strony nie do pominięcia jest kwestia stosowanego leczenia farmakologicznego, które zostało istotnie zredukowane jeszcze przed rozpoczęciem procedury przygotowującej do zapłodnienia pozaustrojowego.

Nie ma obecnie wytycznych dotyczących leczenia farmakologicznego kobiet z nadciśnieniem tętniczym, które planują ciążę. Strategia postępowania zależy w zasadniczym stopniu od indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie ulega wątpliwości, że przeciwwskazane jest stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora dla angiotensyny w terapii hipotensyjnej u kobiet planujących ciążę. Można kontynuować dotychczasowe leczenie przeciwnadciśnieniowe do czasu stwierdzenia ciąży, a następnie zmienić je na leczenie rekomendowane w czasie ciąży: metyldopę, labetalol (lub metoprolol), ewentualnie

nifedipinę lub isradipinę (w monoterapii lub terapii skojarzonej). W pierwszym trymestrze ciąży dochodzi do fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego, więc u części pacjentek możliwe jest w ogóle odstawienie leków przeciwnadciśnieniowych i ponowne ich włączenie przy wartościach powyżej 150/95 mm Hg (a w przypadku obecności powikłań narządowych 140/90 mm Hg) [5]. Kolejnym możliwym schematem postępowania może być zastosowanie leczenia, które rekomendowane jest w czasie ciąży, już w okresie przygotowania do niej. Taką strategię zastosowano u omawianej chorej, gdzie wobec niskiego globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego zastąpiono skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe metyldopą. Odstawienie β -adrenolityku i diuretyku mogło przyczynić się do bardziej wyrażonego efektu presyjnego w postaci retencji sodu i aktywacji układu adrenergicznego pod wpływem terapii hormonalnej.

Względnie szybka normalizacja wartości ciśnienia tętniczego u omawianej pacjentki oraz prawidłowa kontrola w wykonanej później 24-godzinnej rejestracji ciśnienia nakazuje rozważyć reakcję emocjonalną oraz reakcję białego fartucha — jako przyczyny obserwowanego zaostrzenia nadciśnienia tętniczego. W badaniach prospektywnych wykazano, że kobiety leczone z powodu niepłodności charakteryzują się istotnie niższą jakością życia, wyższym odsetkiem zaburzeń depresyjnych i mają większe napięcie psychofizyczne [10–12]. Ponadto, pacjentki leczone z powodu zaburzeń płodności reagują większą aktywacją układu współczulnego na stres mentalny [13]. U omawianej pacjentki niewątpliwie występowało znaczne napięcie psychofizyczne i stres związany z pierwszą i kolejnymi próbami zapłodnienia pozaustrojowego. Z kolei reakcja białego fartucha występuje nawet u 30% pacjentów z nadciśnieniem opornym, częściej u kobiet [14]. Pomocna jest tutaj 24-godzinna rejestracja ciśnienia, która jako metoda zalecana do monitorowania ciśnienia w czasie ciąży, lepiej koreluje z powikłaniami narządowymi nadciśnienia i ma wysoką wartość predykcyjną w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Wzrost ciśnienia tętniczego w okresie postępowania przygotowawczego do zapłodnienia pozaustrojowego może wynikać z bezpośredniego wpływu analogu GnRH na wartości ciśnienia, głównie w mechanizmie hipostrogenemii i wzrostu oporu obwodowego, z przemijającej reakcji presyjnej w odpowiedzi na stres związany z wykonywaną procedurą, z reakcji białego fartucha podczas wizyt w poradni

oraz z niewystarczającej terapii przeciwnadciśnieniowej zastosowanej w okresie planowania ciąży. Każdorazowo u kobiet w okresie rozrodczym z nadciśnieniem tętniczym należy ocenić globalne ryzyko sercowo-naczyniowe i wykluczyć nadciśnienie wtórne (z uwzględnieniem wpływu doustnej antykoncepcji). Decyzja o wdrożeniu farmakoterapii jest podejmowana na podstawie indywidualnego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 40-letniej pacjentki z rozpoznaniem w 17. roku życia pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, leczonej farmakologicznie, u której doszło do znacznego pogorszenia kontroli ciśnienia w okresie przygotowania do zapłodnienia pozaustrojowego (hormonalna stymulacja jajczkowania). Przedstawiono potencjalne mechanizmy wzrostu ciśnienia pod wpływem terapii analogiem gonadoliberyny oraz gonadotropinami, a także czynniki wpływające na kontrolę ciśnienia i możliwości farmakoterapii.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze polekowe, zapłodnienie pozaustrojowe, hormonalna stymulacja jajczkowania

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 5, strony 312–316.

Piśmiennictwo

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 19–25.
2. Łubińska M., Kazimińska E., Sworczak K. Hyperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 897–903.

3. Dong W., Colhoun H.M., Poulter N.R. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1063–1068.
4. Chasan-Taber L., Willett W.C., Manson J.A.E. i wsp. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483–489.
5. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
6. Strauss J.F. Barbieri R.L. (red.). Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Wyd. 5. Elsevier Saunders, Philadelphia 2004.
7. Albajadero Blanco C.A., Garcia Vincente J.A., Garcia-Faria F.R. Crisis hipertensiva secundaria a triptorelina? *Aten. Primaria* 2004; 34: 110–111.
8. Varbiro S., Vajo Z., Nadasy G.L. i wsp. Sex hormone replacement therapy reverses altered venous contractility in rats after pharmacological ovariectomy. *Menopause* 2002; 9: 122–126.
9. Olszanecka A., Kawecka-Jaszcz K. Nadciśnienie tętnicze u kobiet po menopauzie. *Przewodnik Lekarza* 2010; 13: 90–93.
10. Verhaak C.M., Smeenk J.M.J., Evers A.M.W., Kremer J.A.M., Kraaijmaat F.W., Braat D.D.M. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum. Reprod. Update* 2007; 13: 27–36.
11. Carter J., Appelgarth L., Josephs L., Grill E., Baser R.E., Rosenwaks Z. A cross-sectional cohort study of infertile women awaiting oocyte donation: the emotional, sexual, and quality-of-life impact. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 711–716.
12. Karatas J.C., Barlow-Stewart K., Meiser B. i wsp. A prospective study assessing anxiety, depression and maternal-fetal attachment in women using PGD. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 148–156.
13. Li X.H., Ma Y.G., Geng L.H., Qin L., Hu H., Li S.W. Baseline psychological stress and ovarian norepinephrine levels negatively affect the outcome of *in vitro* fertilisation. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27: 139–143.
14. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.